

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-291856
(43)Date of publication of application : 07.11.1995

(51)Int.Cl. A61K 31/17
A61K 9/107
A61K 31/135
A61K 31/165
A61K 47/10
//(A61K 31/17
A61K 31:135
A61K 31:165)

(21)Application number : 06-091153 (71)Applicant : YUUTOKU YAKUHIN KOGYO KK
(22)Date of filing : 28.04.1994 (72)Inventor : DOI SHIGEO
SAKAMOTO ISAMU

(54) THERAPEUTIC EMULSION FOR DERMATOSIS

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a therapeutic emulsion for dermatoses, having the characteristic of good percutaneous absorbability and low irritancy of a medicine and useful for treating drying dermatoses accompanied by pruritus.

CONSTITUTION: This therapeutic emulsion for dermatoses comprises 10–20wt.% urea, 0.5–2wt.% diphenhydramine, 1–3wt.% lidocaine, 3–15wt.% absorbefacient, 0.1–15wt.% humectant, 0.1–15wt.% thickener, 0.1–15wt.% emulsifying agent and the remainder of purified water.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.03.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3487633

[Date of registration] 31.10.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Best Available Copy

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-291856

(43)公開日 平成7年(1995)11月7日

(51)Int.Cl. [*]	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/17	ADA	9455-4C		
9/107	R			
	S			
31/135	A E M	9455-4C		
31/165	AAQ	9455-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全8頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-91153

(22)出願日 平成6年(1994)4月28日

(71)出願人 390000929

祐徳薬品工業株式会社

佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1

(72)発明者 土井 繁雄

佐賀県佐賀市日の出1丁目14-5

(72)発明者 坂本 勇

佐賀県鹿島市大字納富分2359

(74)代理人 弁理士 佐田 守雄

(54)【発明の名称】 皮膚疾患治療乳剤

(57)【要約】

【目的】 本発明は、薬物の良好な経皮吸収性及び低刺激性を特徴とする、かゆみを伴う乾燥性皮膚疾患の治療上有用な皮膚疾患治療乳剤に関するものである。

【構成】 尿素10~20重量%、ジフェンヒドラミン0.5~2重量%、リドカイン1~3重量%、吸収促進剤3~15重量%、保湿剤0.1~15重量%、増粘剤0.1~5重量%、乳化剤0.1~15重量%、残部精製水よりなることを特徴とする皮膚疾患治療乳剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 尿素10～20重量%、ジフェンヒドラミン0.5～2重量%、リドカイン1～3重量%、吸収促進剤3～15重量%、保湿剤0.1～15重量%、増粘剤0.1～5重量%、乳化剤0.1～15重量%、残部精製水よりなることを特徴とする皮膚疾患治療乳剤。

【請求項2】 吸収促進剤がエタノール、イソプロパノールの1種又は2種である請求項1記載の皮膚疾患治療乳剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬物の良好な経皮吸収性及び低刺激性を有し、特にかゆみを伴う乾燥性皮膚疾患の治療上有用な外用皮膚疾患治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 従来より乾燥性皮膚疾患の治療には、尿素等の保湿剤を主として配合した薬剤が用いられてきた。特に注目されてきた老人性乾皮症は、中高齢者の臀部・下肢を好発部位とし、皮膚の老化あるいはその他の原因により、皮膚機能が低下し、乾燥し角化することにより皮膚に浅い亀裂が発生し、外界の温度変化等により刺激されしばしばそう痒感を伴う皮膚疾患である。特に冬季において、発汗、皮脂分泌が低下すると皮膚の乾燥化が助長され、皮膚症状およびかゆみが増悪することが知られている。激しいかゆみのため夜眠れないこともあります患者にとっては苦痛を伴うことが多く、患部を爪で搔くことにより皮膚の表面を傷つけ湿疹反応をきたし皮膚症状およびかゆみを更に悪化させる例が多い。老人性乾皮症の有効な治療には、まず皮膚の乾燥、角化を治療すると共に、不眠、イライラの原因であるそう痒感を早急に抑えることが必要である。

【0003】 そこで、この老人性乾皮症治療剤として皮膚角質の水分保持能力を高める尿素と鎮痒作用を有する抗ヒスタミン剤並びに局所麻酔剤を配合し多量にアルコールを加えて上記薬物を可溶化した皮膚外用液剤が知られている、例えば特開平3-291221号公報。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 前記特開平3-291221号公報で開示の皮膚外用液剤においては、含有されている抗ヒスタミン剤および局所麻酔剤の経皮吸収性の点で問題があり、また低級アルコールを多量に含有する液剤であるため、疾患のそう痒部位にしばしば認められる搔破痕や痂皮へのヒリヒリ感等の皮膚刺激性の面から不十分な点も多かった。また、液剤であるため、手足の不自由な老人にとっては患部への塗付時にこぼしてしまうこともあり決して使いやすい薬剤とはいえない。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は前記欠陥のない老人性乾皮症の治療に望ましい薬剤を得る目的で銳意

研究した結果、吸収促進剤を3～15重量%を用い、抗ヒスタミン剤としてジフェンヒドラミン、局所麻酔剤としてリドカインを用いることにより、これらの薬物の経皮吸収性に優れ且つ低刺激性の優れた皮膚疾患治療乳剤を得て本発明を完成した。本発明は、尿素10～20重量%、ジフェンヒドラミン0.5～2重量%、リドカイン1～3重量%、吸収促進剤3～15重量%、保湿剤0.1～15重量%、増粘剤0.1～5重量%、乳化剤0.1～15重量%、残部精製水よりなることを特徴とする皮膚刺激性がなく鎮痒性が優れ且つ塗付時に液だれ現象のない皮膚疾患治療乳剤である。

【0006】 本発明に用いる各成分について説明する。尿素は、一般的の皮膚外用剤において乾燥皮膚角質の水分保持能力を有する薬剤として用いられており、本発明の薬剤においては10～20重量%配合してその効果を発揮する。10重量%より少ないとときは充分な治療効果を挙げることができず、20重量%を超えるとそれ以上の効果は奏せられない。ジフェンヒドラミンは抗ヒスタミン作用を有する薬剤であって、その塩酸塩、タンニン酸塩等の薬理的に許容される塩を使用することができる。このジフェンヒドラミンは0.5～2重量%配合して鎮痒効果を発現するリドカインは局所麻酔作用を有する薬剤であって、それは1～3重量%配合して局所麻酔性の効果を奏する。これらの成分はそれぞれ上記配合量以下では効果は発現されず、それ以上でも効果の増強はみられない。又、本発明に用いるジフェンヒドラミンとリドカインは作用機序を異にし相乗的に鎮痒効果を発揮する。

【0007】 吸収促進剤はエタノール、イソプロパノール等のアルコール類、リモネン等のテルペン類、ミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸エステル類、ステアリン酸、オレイン酸等の高級脂肪酸等である。そして、それらの吸収促進剤の配合量は3～15重量%において配合薬物特にジフェンヒドラミン、リドカインの経皮吸収量が増大する。この吸収促進剤としてエタノール、イソプロパノールが特に好ましい。保湿剤は、本発明の皮膚疾患治療乳剤の安定性に寄与すると共に、尿素の保湿効果を促進させる。該保湿剤としては、医薬品、化粧品等で公知に使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール及びポリエチレングリコール等の多価アルコール類その他、乳酸、乳酸ナトリウム等を例示でき、これらを1種または2種以上配合することができる。配合量は0.1～15重量%が望ましい。増粘剤は、本発明品に適度な粘性を与えることにより塗付時における“液ダレ”を防止すると共に乳化安定に効果がある。該増粘剤としては、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子物質を例示できる。配合量は全組成物の0.1～5重量%が望ましい。この配合量

を下回る場合は増粘効果は期待できずまた、上回る場合は粘度が高すぎて皮膚に塗付しづらく、加えて塗付後水分の蒸発が抑制されべトツキ等の不快感を伴う。乳化剤は、薬効成分の均一な分散を達成するために必須である。本発明のように低級アルコールを薬物の吸収促進剤として使用した場合には、良好な経皮吸収性を達成する低級アルコールの組成範囲は限定されているために適切な薬剤量を溶解するに至らず均一な製剤にはならない。そこで、製剤化するためには乳化剤により、安定で均一な形態に調製する必要がある。乳化剤としてはグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン界面活性剤を例示できこれらの1種または2種以上配合することができる。配合量は全組成物の0.1~15重量%の範囲が望ましい。

【0008】また、本発明は、上記必須成分の他に必要に応じて他の薬効成分例えはクロタミトン、グリチルレチン酸、酢酸トコフェロール、メントール、カンフル、

チモール、サリチル酸メチル等を添加配合でき、さらに流動パラフィン、白色ワセリン、スクワラン等の炭化水素類、セタノール等の高級アルコール類を基剤として配合することができる。その他、pH調整剤として水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、ジイソプロバノールアミン、クエン酸、リン酸等、安定化剤としてジヒドロキシトルエン、EDTA-2Na等、香料としてユーカリ油等を適宜添加配合することもできる。

【0009】このようにして調製される本発明組成物はプラスチック製塗付容器等の適当な容器に充填して製品とされ適量を患部に塗付することにより適用される。本発明組成物を製造する方法の一例を示すと、ジフェンヒドラミンおよびリドカインよりなる鎮痺成分に乳化剤を加え加温溶解した溶液と精製水に尿素、吸収促進剤及び保湿剤を加え加温溶解した溶液を合わせて攪拌する。更に、増粘剤を添加し全体が均一になるまでよく攪拌し調製する。なお、製造方法は特に上記方法に限定されるものではなく、配合順序を一部入れ替えるても製造可能である。以下に実施例及び試験例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

【0010】

【実施例】

実施例1

	(重量%)
尿 素	10
ジフェンヒドラミン	1
リドカイン	2
1-メントール	1
エタノール	5
モノステアリン酸グリセリル(自己乳化型)	1
グリセリン	5
カルボキシビニルポリマー	0.1
トリエタノールアミン	0.1
精 製 水	適量
	計100

上記量のジフェンヒドラミン、リドカイン、1-メントール及びモノステアリン酸グリセリル(自己乳化型)の混合物を加熱溶解し、この液に精製水、尿素、エタノール及びグリセリンの混合物を加熱溶解した液を加えホモ

ミキサーで攪拌した。更に、カルボキシビニルポリマー及びトリエタノールアミンを加え均一になるまで攪拌し本発明皮膚疾患治療乳剤を調製した。

【0011】実施例2

	(重量%)
尿 素	10
ジフェンヒドラミン	1
リドカイン	2
1-メントール	1
エタノール	10
モノステアリン酸グリセリル(自己乳化型)	1
グリセリン	5
カルボキシビニルポリマー	0.1
トリエタノールアミン	0.1
精 製 水	適量

エタノールを10重量%とした上記成分所定量を用いて、
実施例1と同様にして、本発明皮膚疾患治療乳剤を調製

した。

【0012】実施例3

	(重量%)
尿 素	20
ジフェンヒドラミン	1
リドカイン	2
1-メントール	2
グリチルレチン酸	1
d l-カンフル	1
エタノール	10
モノオレイン酸ソルビタン	1
モノオレイン酸P O E (20)ソルビタン	1
プロピレングリール	5
カルボキシビニルポリマー	0.5
水酸化ナトリウム	適量
精 製 水	適量

計100

上記量のジフェンヒドラミン、リドカイン、グリチルレチン酸、d l-カンフル、1-メントール、モノオレイン酸ソルビタン及びモノオレイン酸P O E (20)ソルビタンの混合物を加温溶解し、この溶液に精製水、尿素、エタノール及びプロピレングリコールの混合物を加温溶解し

た溶液を加えホモミキサーで攪拌した。更にカルボキシビニルポリマーを加えた後、液のpHが7.5になるように水酸化ナトリウムを加え、均一になるまで攪拌し本発明皮膚疾患治療乳剤を調製した。

【0013】実施例4

	(重量%)
尿 素	10
ジフェンヒドラミン	1
リドカイン	3
ハッカ油	3
酢酸トコフェロール	0.5
エタノール	5
モノステアリン酸グリセリル(自己乳化型)	3
1, 3-ブチレングリコール	7
乳 酸	1
乳酸ナトリウム	1
ヒドロキシプロビルセルロース	0.5
精 製 水	適量

計100

上記量のジフェンヒドラミン、リドカイン、ハッカ油、酢酸トコフェロール及びモノステアリン酸グリセリル(自己乳化型)の混合物を加温溶解し、この溶液に精製水、尿素、エタノール、1, 3-ブチレングリコール、

乳酸、乳酸ナトリウム及びヒドロキシプロビルセルロースの混合物を加温溶解した溶液を加えホモミキサーで攪拌し、本発明皮膚疾患治療乳剤を調製した。

【0014】実施例5

	(重量%)
尿 素	10
ジフェンヒドラミン	1
リドカイン	1
d l-カンフル	2
1-メントール	3
グリチルレチン酸	0.3
酢酸トコフェロール	0.5
イソプロビルアルコール	10

白色ワセリン	2
スクワラン	8
モノステアリン酸グリセリル（自己乳化型）	2
ステアリン酸ポリオキシル40	2
グリセリン	10
プロピレングリコール	5
カルボキシビニルポリマー	0.6
水酸化ナトリウム	適量
精 製 水	適量

計100

上記量のジフェンヒドラミン、リドカイン、d l-カンフル、l-メントール、グリチルレチン酸、酢酸トコフェロール、白色ワセリン、スクワラン、モノステアリン酸グリセリル（自己乳化型）及びステアリン酸ポリオキシル40の混合物を加温溶解し、この溶液に精製水、尿素、イソプロピルアルコール、グリセリン及びプロピレングリコールの混合物を加温溶解した溶液を加えホモミキサーで攪拌した。更にカルボキシビニルポリマーを加えた後、攪拌下、溶液のpHが7.5になるように水酸化ナトリウムで調整し、本発明皮膚疾患治療乳剤を調製した。

【0015】本発明の皮膚疾患治療乳剤は尿素、ジフェンヒドラミン及びリドカイン等の有効成分の皮膚吸収性が優れ、更に塗付し易い剤型であり、且つ刺激性が少な

い。特に、本発明においては、ジフェンヒドラミンとリドカインの経皮吸収が優れ、この両薬物の相乗効果により顕著な鎮痒効果を奏する特性を有するものである。次に本発明の皮膚疾患治療乳剤において、ジフェンヒドラミンとリドカインの経皮吸収が優れていることを明らかにするため、本発明の特徴である吸収促進剤としてエタノールが本発明の配合量と相違する処方の製剤（比較例1，2）及び市販品と対比したジフェンヒドラミンとリドカインの経皮吸収の試験例を示す。

【0016】供試品

- 1) 上記実施例1の本発明の薬剤
- 2) 上記実施例2の本発明の薬剤
- 3) 下記比較例1の薬剤

比較例1

(重量%)	
尿 素	10
ジフェンヒドラミン	1
リドカイン	2
l-メントール	1
モノステアリン酸グリセリル（自己乳化型）	1
グリセリン	5
カルボキシビニルポリマー	0.1
トリエタノールアミン	0.1
精 製 水	適量

計100

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、比較品を調製した。（実施例1の成分よりエタノールのみを除いた製剤）

4) 下記比較例2の薬剤

比較例2

(重量%)	
尿 素	10
ジフェンヒドラミン	1
リドカイン	2
l-メントール	1
エタノール	50
モノステアリン酸グリセリル（自己乳化型）	1
グリセリン	5
カルボキシビニルポリマー	0.1
トリエタノールアミン	0.1
精 製 水	適量

計100

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、比較品を調製した。（実施例1の成分よりエタノールの組成を50重量%とした製剤）

5) 市販品（商品名「ウレバールプラスローション」、大塚製薬株式会社）

100ml中に、尿素10.0g、塩酸ジフェンヒドラミン1.0g、リドカイン2.0g、酢酸トコフェロール0.3g、d-カンフル1.0g、マクロゴールよりなるローション剤。

【0017】試験例1（経皮吸収試験）

吸収促進剤としてのエタノールの配合量が5及び10重量%の実施例1、2、エタノールを全く含有しない比較例1及び50重量%の比較例2並びに市販品の5種を試料とし、鎮痒成分の経皮吸収性をin vitro皮膚透過試験で評価した。試験結果を図1、2に示す。

（試験方法）ヘアレスマウス摘出背部皮膚を装着した2-チャンバー拡散セル（石井商店（株）製）のドナーセルに試料2.8ml及びレセプターセルにレセプター液（0.1Mリン酸緩衝液（pH7.4））2.8mlを入れ37℃の温度を保ち経時的にレセプター液50μlをサンプリングした。皮膚（有効面積0.95cm²）を透過したジフェンヒドラミン及びリドカインの透過量はサンプリングしたレセプター液をHPLCに注入することにより測定した。図1、2に示すように、鎮痒成分であるジフェンヒドラミン及びリドカインの皮膚透過性において、エタノール5重量%含有製剤（実施例1）及びエタノール10重量%含有製剤

（実施例2）で調製した本発明品は、エタノールを含有

していない製剤（比較例1）、また、エタノール50重量%含有製剤（比較例2）よりも、いずれの成分とも高い透過性を示した。また、市販品と比べても本発明品の薬剤の鎮痒成分の経皮吸収は優れていた。

【0018】臨床試験例1

かゆみを伴う老人・成人の乾皮症の患者を被験者として、実施例2で調製した本発明品及び市販の皮膚外用剤（商品名「ウレバールプラスローション」、大塚製薬株式会社）について、使用感、かゆみ及び皮膚所見の改善効果を以下の方針で調べた。年齢20～70歳の老人・成人の乾皮症の患者20名を10名ずつ2つのグループに分け、第1グループは本発明皮膚疾患治療乳剤、第2グループは、前記市販の皮膚外用剤を使用した。使用期間及び使用方法は1日数回、適量を患部に塗付し、4週間とした。試験期間中は試験に影響のある薬剤（ステロイド剤、抗アレルギー剤等）の外用、内服の併用は原則として禁止した。使用感については、薬剤使用後、問診により調査項目をI. 塗付時のべトツキ感 II. 皮膚刺激性（ヒリヒリ感） III. 使いやすさの3項目とし項目I及びIIについてはその程度を1：あり、2：ややあり、3：なし、で、IIIについては、1：よい、2：ややよい、3：わるい、の3段階で評価した。かゆみの程度は、白取原表を引用し改変した重症度基準（表1）に準じ、4：高度、3：中等度、2：軽度、1：軽微、0：なし、の5段階で評価した。

【表1】

4：高 度	いてもたってもいられないかゆみ、搔いても治まらず益々かゆみが強くなる。かゆくて殆ど眠れずまた仕事も手つかない。
3：中等度	かなりかゆく、人前でも搔く。かゆみのためイララし、絶えず搔いている。痒くて目が覚めることがある。
2：軽 度	時に手がゆき軽く搔く程度で一応治まり、あまり気にならない。かゆみのために目が覚めることはない。
1：輕 微	時にむずむずするが、特にかかなくとも我慢できる。よく眠れる。
0：な し	殆どあるいはまったくかゆみを感じない。

皮膚症状については、潮紅などの程度を下記の5段階に分けて評価した。

4：高度、3：中等度、2：軽度、1：軽微、0：なし
かゆみ、皮膚症状における改善度は、使用開始時の症状の程度と4週間使用後の症状の改善程度を観察し次の基準により判定を行った。

著効：著しく改善された、有効：かなり改善された、やや有効：ある程度改善された、無効：症状が不变である、悪化：症状が悪化した
その結果を表2～4に示す。

【表2】

使 用 感 試 験

調査項目 試 料	ベトツキ感			皮膚刺激性 (ヒリヒリ感等)			使いやすさ		
	あり	やや あり	なし	あり	や あり	なし	よ い	や よ い	わ る い
実 施 例 2	0	3	7	0	0	10	7	3	0
市 販 品	0	2	8	5	3	2	1	5	4

表2からも分かるように実施例2で調製した本発明品（エタノール10重量%含有したもの）は、市販品と比較すると、皮膚刺激性及び使いやすさの点で優れていることが確認された。これは、市販品に比べエタノールの含

有量が少なく、増粘剤を配合し、液ダレなどが防止できることによるものであり、そう痒を伴う本疾患患者には最も適した剤型であるといえる。

【表3】

かゆみに対する効果（試験期間4週間）

改善度 試料	著効	有効	やや有効	無効	悪化
実施例2	7	2	1	0	0
市販品	4	3	2	1	0

【表4】

皮膚症状に対する効果（試験期間4週間）

改善度 試料	著効	有効	やや有効	無効	悪化
実施例2	5	3	2	0	0
市販品	5	4	1	0	0

上記各表に示す通り、実施例2で得た本発明品は、かゆみを伴う乾皮症の治療に有効であることが確認された。特に表3で示されたごとくかゆみが著明に改善された例が多く、鎮痒成分であるジフェンヒドラミン及びリドカインの経皮吸収性が最も増加する至適濃度のエタノールを含有していることの優位性が示唆され、かゆみに対する有効性が確認された。なお、被験者に副作用は認められず安全である薬剤であるといえる。

【0019】

【発明の効果】本発明組成物は、低級アルコールによる皮膚刺激性が少なく安全性が高いばかりでなく、鎮痒成

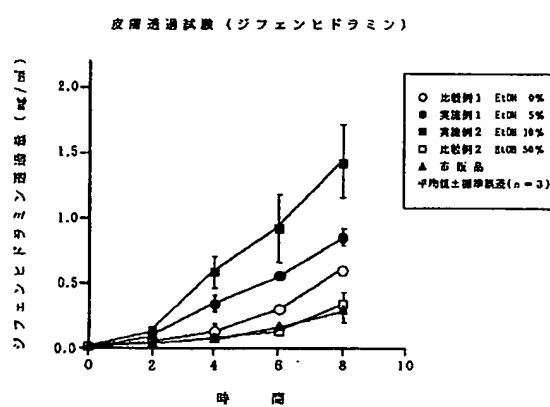
分の優れた経皮吸収性によりかゆみに対する臨床効果は高い。更に適度な粘性を有しているため塗付時の“液ダレ”現象はみられずまたペトツキ等の使用感についても優れておりかゆみを伴う乾燥性皮膚疾患に対する治療薬として医療上有用な製剤である。

【図面の簡単な説明】

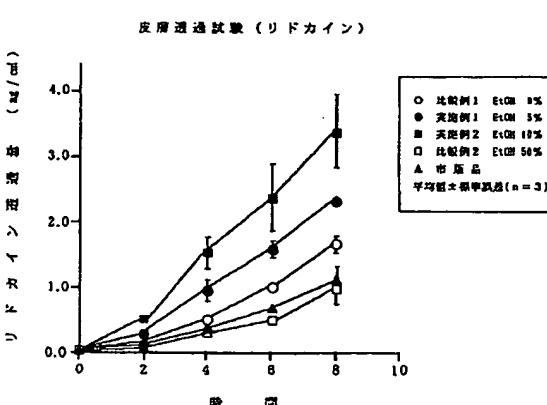
【図1】ジフェンヒドラミンの皮膚透過試験結果を示す図面である。

【図2】リドカインの皮膚透過試験結果を示す図面である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int.CI.6

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 47/10

E

//(A 6 1 K 31/17)

31:135

31:165)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ~~FADED TEXT OR DRAWING~~**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ~~LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT~~**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.